

BEST AVAILABLE COPY

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-155111
(43)Date of publication of application : 15.08.1985

(51)Int.Cl.

A61K 9/06
A61K 31/19

(21)Application number : 58-197383

(71)Applicant : HISAMITSU PHARMACEUT CO INC

(22)Date of filing : 20.10.1983

(72)Inventor : NAKAGAWA AKIRA

NAKAO TERUHITO

MIYATA SATORU

YAMAGATA TETSUYA

(54) STABLE PHARMACEUTICAL FOR EXTERNAL USE CONTAINING "KETOPROFEN(R)"

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled pharmaceutical for external use, obtained by incorporating an ultraviolet light absorber and if necessary an antioxidant in a pharmaceutical for the external use containing "Ketoprofen", and capable of specifically and remarkably suppressing the photodecomposition of the "Ketoprofen".

CONSTITUTION: A pharmaceutical for external use obtained by incorporating 0.01W5wt%, preferably 0.1W1wt%, based on the total amount of the pharmaceutical, ultraviolet light absorber and if necessary 0.01W5wt%, preferably 0.05W 1wt%, based on the total amount of the pharmaceutical, antioxidant, e.g. ascorbic acid, stearic acid ester or tocopherol, in a pharmaceutical for the external use, e.g. an ointment, gel, fomentation or aerosol, containing "Ketoprofen". A p-aminobenzoic acid derivative, anthranilic acid derivative, benzophenone derivative, salicylic acid derivative, amino acid based compound, etc. may be used as the ultraviolet light absorber, and the benzophenone derivative is particularly preferred.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

④日本国特許庁(JP) ④特許出願公開
④公開特許公報(A) 昭60-155111

④Int.Cl.

A 61 K 9/06
31/19

識別記号

ABE

府内整理番号

6742-4C
7330-4C

④公開 昭和60年(1985)8月15日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全34頁)

④発明の名称 安定なケトプロフェン含有外用製剤

④特 願 昭58-197383

④出 願 昭58(1983)10月20日

④発明者 中川 晃 烏栖市藤木町970番地の11
④発明者 中尾 翔人 烏栖市真木町字宮の前2102-19
④発明者 宮田 智 烏栖市西田町103番地
④発明者 山形 敬哉 烏栖市田代大官町838の4番地
④出願人 久光製薬株式会社 烏栖市田代大官町408番地

明細書

1. 発明の名称

安定なケトプロフェン含有外用製剤

2. 特許請求の範囲

1. ケトプロフェンを含有する外用製剤に紫外線吸収剤を配合することを特徴とする安定なケトプロフェン含有外用製剤。
2. ケトプロフェンを含有する外用製剤に紫外線吸収剤と抗酸化剤の両者を配合することを特徴とする安定なケトプロフェン含有外用製剤。
3. 紫外線吸収剤がピアミン安息香酸導体、アントラニル酸導体、サリチル酸導体、桂皮酸導体、ベンゾフラン導体、クマリン導体、アミノ酸系化合物からなる特許請求の範囲第1項記載又は第2項記載の上記プロフェン含有外用製剤。
4. 紫外線吸収剤がベンゾフェノン導体である特許請求の範囲第1項記載又は第2項記載のケトプロフェン含有外用製剤。

5. ベンゾフェノン誘導体が2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-ヨウオクトキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸、4-エニルベンゾフェノン-2-カルボン酸、4-エノオクチルエステル、2-ヒドロキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシベンゾフェノン、2,2'-テトラヒドロキシベンゾフェノンからなる特許請求の範囲第3項又は第4項記載のケトプロフェン含有外用製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は安定なケトプロフェン含有外用製剤に係り、特にケトプロフェンを含有する外用製剤に紫外線吸収剤を配合することを特徴とする安定な外用製剤に関するものである。

更にはこれに加えて必要に応じ抗酸化剤を配合することを特徴とする安定な外用製剤に関するも

のである。

ケトプロフェンは優れた抗炎症作用および鎮痛作用を有する非ステロイド性消炎鎮痛剤であり、経口剤、坐剤および注射剤等の製剤形態において慢性関節リウマチ、变形性関節症、外傷ならびに手術後の鎮痛消炎及びその他の各外科領域の炎症性疾患等の治療に汎用されている薬物である。

しかし、前記した製剤形態においては、胃腸、肝、腎臓等の副作用の発現があり、推奨的使用には問題を残している。そこで、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤等の外用製剤の開発研究が検討されているが、製剤自体の安定性及び柔軟成分であるケトプロフェンに対する安定性の検討はまだ十分なものではなく、満足しうる安定な外用製剤の完成には至っていないのが現状である。

即ち、ケトプロフェンにおいてはその錠剤を日光下に放置しても経時変化は少なく安定であるのに対し、外用の製剤形態では経時変化が激しく非常に不安定であることが明らかである。尚、その

原因を本願発明者が検討したところ、ケトプロフェン自体が光に非常に不安定であり、錠剤の形態においては表面にもコーティングされ、光の影響を受けにくいか、これに対して外用製剤は直接的、又は間接的に光の影響を受けやすい為であろうと考察された。

又、ケトプロフェンはこの光の影響により、3-エチル-1-ベンゾフェノン及び3-アセチルベンゾフェノンの二つの副生成物を生じることも明らかとなった。

一处で、この前記二つの副生成物は型剤の安定性、使用感及び着色に対する影響が大多であり、又、皮膚アレルギーの原因の一つに挙げられるものである。そこで本願発明者はケトプロフェン含有外用製剤における上記の欠点を解消すべく模索研究を重ね本願発明の安定な外用製剤を完成するに至ったものである。即ち、本願発明の目的が安定なケトプロフェン含有外用製剤を提供することにある。

本願発明はベンゾフェノン誘導体に代表される

紫外線吸収剤並びに必要に応じ、抗酸化剤をケトプロフェン含有外用製剤に配合することにより、ケトプロフェンの光分解が特異的且つ顯著に抑制されるという新規知見に基づき完成されたものである。

即ち、本願発明はケトプロフェンを含有する外用製剤（例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、坐剤、リニメント剤、点眼剤、エアゾール剤等を含む）に紫外線吸収剤、例えばp-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、桂皮酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物及びその他の紫外線吸収剤等を配合することを特徴とするものである。

更に詳細には、p-アミノ安息香酸誘導体としては、p-アミノ安息香酸、p-アミノ安息香酸のエチル、プロピル、ブチル、イソブチル、モノグリセリン等の各種エステル、p-ジメチルアミノ安息香酸及びエチル又はアミル等のエステル、p-ジエチルアミノ安息香酸及びエチル又はアミ

ル等のエステル、p-ジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシルエステル、等を、又アントラニル酸誘導体としては、アントラニル酸のエステル誘導体、その中でも特にアントラニル酸メンチルエステル等が挙げられる。サリチル酸誘導体としては、エステル誘導体が好ましく、その中でもサリチル酸のメンチル、ホモメンチル、エチレングリコール、グリセリン、2-エチルヘキシル、トリブチル、ポルニル、フェニル等の各エステル体及びサリチル酸のトリエタノールアンモニウム塩等を、桂皮酸誘導体としては、シノキサート、p-メトキシ桂皮酸ジエタノールアミン、p-メトキシ桂皮酸2-エチルヘキシルエステル、p-アセトアミド桂皮酸イソプロピルアステル等を、ベンゾフェノン誘導体としては、2,2-ジヒドロキシ-4,4-ジメトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン、2,2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン等である。

用製剤に前記した紫外線吸収剤に加えて、必要に応じて抗酸化剤を配合することもできるものである。

尚、抗酸化剤としては、例えばアルコルビン酸ステアリリン酸エステル、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール(例えばダートコフェロール、ヨートコフェロール、ミートコフェロール、ヨーテコフェロール等の α 体、 β 体、 γ 体)およびこれらのエステル誘導体、ノルジヒドログアレンチ酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、tert-ブチルヒドロキノン没食子酸エステル(エチル、プロピル、イソアミル等のエステル)、1-オキソ-3-メチル-4-イソプロピルベンゼン等が挙げられる。前記抗酸化剤は紫外線吸収剤と併用して配合することにより、ケトプロフェンの光分解は一層抑制され、非常に安定な外用製剤が得られるものである。

次に、配合量について述べる。紫外線吸収剤は各外用製剤の全体量100重量%に対して0.01~5重量%、好ましくは0.1~1重量%配合され

5-スルホン酸、4-フェニルベンゾフュノン-2-カルボン酸-1-ソクチルエステル、2-ヒドロキシベンゾフェノン、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2,2'-4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン等が挙げられる。クマリン誘導体としては、7-エチルアミノ-4-メチルクマリン、7,8-ジヒドロキシクマリン、6,7-ジヒドロキシクマリン、7-ヒドロキシクマリン、4-メチル-7-ヒドロキシクマリン等を、アミノ酸化合物としては、ウロカニン酸、トリプタミン誘導体、グルタミン酸誘導体等を、又その他の紫外線吸収剤としては、ベンゾトリアゾール誘導体、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導体、テトラゾール誘導体、ジオキサン誘導体、フラン誘導体、ピロン誘導体、カンファーリン誘導体、核酸誘導体、アラントイン誘導体、ニコチン酸誘導体、シコニンあるいはピタミンB₆誘導体等々が挙げられる。

尚、配合される紫外線吸収剤としてはベンゾフュノン誘導体が特に好ましい。

更に、本願発明はケトプロフェンを含有する外

る。又、抗酸化剤は各外用製剤の全体量1.00重量%に対して0.01~5重量%、好ましくは0.05~1重量%配合される。

以上詳述した如く、本願発明はケトプロフェンを有効成分として含有する外用製剤、例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、生剤、リニメント剤、点眼剤、エアゾール剤等に前記した紫外線吸収剤、及び必要に応じ抗酸化剤を配合することを特徴とするもので、これにより前記した本願発明の目的を達することができるものである。

尚、ここで前述の外用製剤の各々について、本願発明の処方例を示す。

まず、軟膏剤について説明する。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものの中より選択されるが、例えば、高級脂肪酸又はそれらのエステル類(例：ミリストン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ミリストン酸エステル、パルミチノ酸エステル、セバシン酸ジエチル、 α -ケリシン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等)

由来類(例：蜂ロウ、ミツロウ、セレシン等)、界面活性剤(例：ポリオキシエチレンマルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(例：セグジル、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(例：ジメチルポリシリカザン、メチルフェニルポリシリカザン、グリコールメチルポリシリカザン、シリコングリコールカルボリマー等)、炭化氷系類(例：脱水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリソ、洗浄ラバラン等)、水、吸収促進剤(例：炭酸プロピレン、ジイソプロピルアジペート)、クロダミド等)、保湿剤(例：グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール等)から選択されることが好ましい。

以上の各基剤には運動成分であるケトプロフェンを配合し、更に本願発明の特徴である紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適量配合することにより、本願発明の軟膏剤を得ることができるものである。

次に後述の軟膏剤の製造例の一つを述べ参考に供す。

る。

・高級脂肪酸エステル5～1.5重量%、界面活性剤1～1.0重量%にケトプロフェン0.5～1.0重量%、紫外線吸収剤0.01～5重量%又は必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%を室温又は加温下に混合し、ロウ類4～10重量%、炭化水素5.0～9.0重量%を加え加温又は加热融解し、5.0～10.0℃で保つ。全成分が透明溶液となつた後ホモミキサーで均一に混和する。その後、攪拌しながら室温下迄下げるにより本願発明の軟膏剤が得られる。尚、上記の製造例は一例にすぎず公知又はこれに類似の方法及び処方により製造しうることは言う迄もない。又、各配合物の配合順序等も特に限定されるものでない。(以下、各種剤の処方例、製造例にこれらは共通するものである)

次に、ゲル剤について述べる。ゲル基剤は公知あるいは通常使用される各種基剤から選択されるが、例えば、低級アルコール(例：エタノール；イソプロピルアルコール等)、水、ゲル化剤(例

：カルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸プロビレングリコールエステル等)、中和剤(例：トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム等)、界面活性剤(例：セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等)、吸収促進剤(例：炭酸プロピレン、ジエチルセバコート、ジイソプロビルアジペート等)が挙げられる。以上の各基剤に東洋成分であるケトプロフェンを加え、更に紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願発明のクリーム剤を得ることができる。

ここでゲル剤の製造例の一つを示す。

(A) 水5.5重量%以下にゲル化剤0.5～5重量%を加えて膨潤させ、一方(B)ケトプロフェン0.5～1.0重量%及び紫外線吸収剤0.01～5.0重量%、又は必要に応じ抗酸化剤0.01～5.0重量%を溶解剤に溶解し、もしくは懸濁し、更にこれをグリコール類4.0重量%以下と低級アルコール6.0重量%以下の中性物に溶解し、次いで(B)を(A)に加えて中和剤を添加し、pHが5～7になるよう調整することにより本願発明のゲル剤が得られる。

次に、クリーム剤について述べる。クリーム基剤は公知あるいは通常使用される各種基剤から選択されるが、例えば高級脂肪酸エステル類(例：ミリスチン酸エステル、バルミチジン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸ジチル等)、低級アルコール(例：エタノール、イソプロパノール等)、乳化剤(例：ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等)、防腐剤(例：パラオキシ安息香酸エス

テル)、吸収促進剤(例：炭酸プロピレン、ジエチルセバコート、ジイソプロビルアジペート、クロタミトン等)が挙げられる。以上の各基剤に東洋成分であるケトプロフェンを加え、更に紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願発明のクリーム剤を得ることができる。又、クリーム剤とゲル剤の中間の性質を有するゲル状クリーム剤とする為には、上記のクリーム剤にゲル化剤(例：カルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等)、及び中和剤(例：トリエタノールアミン、水酸化ナトリウム等)を加え、pH値4～8、好みしくは5～6.5に調整することにより本願発明のゲル状クリーム剤を得ることができる。

以下、ゲル状クリーム剤の製造例の一つを示す。

(A) ケトプロフェン0.5～1.0重量%、紫外線吸収剤0.01～5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%を高級脂肪酸エステル2.5重

量%以下と低級アルコール4~10重量%以下の混合物に溶解し、更に防腐剤0.5重量%以下、乳化剤5重量%以下を加える。一方、(B)水にゲル化剤0.5~5重量%を加えて膨潤させ、次いで(B)を(A)に加えてホモミキサーで均一に乳化させ、乳化後中和剤を添加し、pH値を4~8に調整すると本願発明のゲル状クリーミー剤が得られる。

次に、湿布剤について述べる。湿布基剤、例えば増粘剤(例:ポリアクリル酸ソーダ、ポリアクリル酸、ポーバル、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルメタクリレート等の合成水溶性高分子、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン等の天然物、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、アルギン酸アミノニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム等)、湿润剤(例:グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール等)、充填剤(例:カオリン、膨化亜鉛、タルク、チタン、ベンナイト等)、水、溶解補助剤(例:硫酸プロピレン、クロロキミトジ、ダイソ

プロピルアジペート等)、粘着付与剤(例:ロジン、エステルガム、ポリブテン等)等から選択された各基剤に柔軟成分であるケトプロフェンを加え、更に紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を選宜配合することにより本願発明の湿布剤を得ることができる。

次に、湿布剤の製造例の一つを示す。

(A) ケトプロフェン0.5~1.0重量%、紫外線吸収剤0.0.1~5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤0.0.5~5重量%を溶解補助剤0.5~8重量%と混合溶解し均一なものとする。次に(B)増粘剤5~20重量%、好ましくは10~15重量%を湿润剤5~40重量%、水10~80重量%に混合分散溶解し、充填剤2重量%以下を加え均一な総合物とする。次いで(A)を(B)に加え混合し、均一な総合物を得る。この総合物を通常の方法で支持体上に展延密布した後、その上に制離被覆物を貼付することにより本願発明の湿布剤が得られる。尚、支持体には石綿、不織布、不織紙等から、制離被覆物はポリエチレン、ポリブ

ロビレン、塩化ビニル、シリコン加工紙等から適宜選択される。

次に、貼付剤について述べる。貼付用基剤は公知の高分子基剤(例:メタアクリル酸エチル類、アクリルニトリル、酢酸ビニル、アロビオン酸ビニル等のビニルモノマーとの共重合物であるアクリル系組成物、シリコーン樹脂、ポリイソブレンゴム、ポリイソブレンゴム、天然ゴム、アクリルゴム、ステレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、ステレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体等)、油脂又は高級脂肪酸(例:アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、バーチック油、ラッカセイ油、オレイン酸、流動パラフィン等)、粘着付与剤(例:ロジン、ナジン皮性マレイン酸、水溶ロジンエステル等)から選択され、当該基剤にその他の添加物(例:di-カナル、エーメントール、チモール、ノニル酸ワニリルアミド、トウガラシチンキ等)を加え、柔軟成分であるケトプロフェンを配合し、更に紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を選宜配合し、

これを支持体(例:ポリプロピレン、ポリエチル、ビリ坦化ビニリデン、ポリアクリル、ポリウレタン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、布、不織布、不織紙等)に展延密布した後、その上に制離被覆物を貼付することにより本願発明の貼付剤を得ることができる。尚、貼付剤の製造は通常公知の方法に準じて簡単に行なえるものであり、又、配合組成は公知の冷感又は温感貼付剤における柔軟成分(例:サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール等)をケトプロフェン0.5~1.0重量%に置換し更に紫外線吸収剤0.0.1~5重量%又は必要に応じ抗酸化剤0.0.1~5重量%を配合することにより本願発明の貼付剤を得ることができる。

次に、坐薬について述べる。坐薬用基剤は例えば、カカオ油、水溶添加ラッカセイ油、水溶添加ナシ油等の合成油脂性基剤、ポリエチレングリコール類、モノレーン、ツウイン、ブルロニック等の水溶性高分子から選択され、当該基剤に柔軟成分であるケトプロフェン0.5~1.0重量%、紫外線吸収剤0.0.1~5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤

0.01～5重量%配合することにより、本願発明のケトプロフェン含有坐薬製剤を得ることができる。

次に、リニメント剤について述べる。本願発明のリニメント剤はアルコール類（例：エタノール、プロパンノール、イソアロハノール等の1価のアルコール、ポリエチレンジリコール、ブロビレングリコール、ブチレングリコール等の多価アルコール等）、1.0～7.0重量%、水5.5重量%以下、脂肪酸エステル（例：アジピン酸、セバツイン酸、ミリスチン酸の各種エステル等）、5.0重量%以下、に葉効成分であるケトプロフェン0.5～1.0重量%を加え、更に紫外線吸収剤0.01～5重量%、必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%を、配合することにより本願発明のリニメント剤を得ることができる。

尚、上記处方例及び製造例は単なる一例であり、当然公知のリニメントの製造法で本願発明のリニメント剤は得ることができるものである。又、配合組成においても公知のリニメント剤の葉効成分

をケトプロフェンに置換し、それに紫外線吸収剤を配合することにより、簡単に本願発明のリニメント剤を得ることができる。尚、本願発明のリニメント剤において必要に応じて調整の為の中和剤あるいはメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース等の粘性付与剤を配合することもできる。

又、点眼剤及びエアゾール剤等においても、紫外線吸収剤0.01～5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%を、配合することにより本願発明の点眼剤、エアゾール剤を得ることができる。

尚、これらの製造方法は従来公知の方法で十分であり、又配合組成は公知の型剤における葉効成分をケトプロフェンに置換し、それに紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を配合することにより本願発明の前記製剤を得ることができる。

以上詳述した如く、本願発明はケトプロフェン含有の外用製剤に、紫外線吸収剤及び必要に応じて抗酸化剤を配合することを特徴とするものであ

るが、本願発明によると有効成分であるケトプロフェンの光分解を防止できるので下記のような効果を有するものである。

1. 光の影響によって発生する分解物が著しく抑制される。
2. 著色防止効果が顕著である。
3. かゆみ、かぶれ及びその他の皮膚アレルギー等の副作用が著しく緩和される。
4. 皮膚吸収による皮膚毒性が低くなる。
5. 光照射における皮膚損傷等の副作用が著しく緩和される。
6. 長期間保存しても製剤が安定に保たれ、皮膚することがなく、且つ使用感等が最初の状態で常に保たれる。

尚、ここで本願発明に関連する従来技術について説明すると、ケトプロフェンを含有する外用製剤において紫外線吸収剤又は必要に応じて抗酸化剤を配合した例、又はそれを示唆した例は世界になく、安定化という目的の為にこれを配合したのは本願発明者が最初になし得たことである。

以下、前述した本願発明の効果をさらに説明する為、試験例を、又本願発明を更に具体的に説明する為、実施例を示す。

試験例1

2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの配合量が0%、0.1%、0.2%、0.5%、1.0重量%のゲル剤を実施例1に記載された方法で得た。これらのゲル剤をガラス板に薄く塗布したのち、直射日光が十分に照射しうる場所へ放置し、8時間後のケトプロフェンの残存量を液体クロマトグラフィーによって測定した。その結果を表1にしめす。

表 1

ゲル剤の種類	ケトプロフェンの残存量
0.1% 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	2.3%
0.1% 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	2.9%
0.2% 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	4.4%
0.5% 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	1.4%
1.0% 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	9.0%

試験例 2

前述する実施例 1 のゲル剤と、実施例 1 に記載の方法と同様の方法で製造した 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを配合していないゲル剤を、各々透明のガラス容器に入れ日光に入れて、1 日、3 日、5 日、7 日間後の着色の度合を検査した。その結果を表 2 に示す。

表 2

試料 期間	実施例 1 のゲル剤	2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを配合していないゲル剤
1 日	変化なし	微黄色
3 日	変化なし	黄色
5 日	変化なし	黄色
7 日	微黄色	褐色

試験例 3

実施例 1, 6 に記載の方法と同様の方法で、ジノキサート、2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、アンドラニル酸メチル、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、ロージオチルアミノ安息香酸²-エチルヘキシル、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、5-スルホン酸、サリチル酸フェニルの各種紫外線吸収剤を 1.0 重量% 配合した各種軟膏剤、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン及びビアートコフェノール各 1.0 重量% 配合した軟膏剤、紫外線吸収剤又は抗酸化剤を配合しない軟膏剤を得た。これらを室温にて室内（直射日光を受けにくい場所）に 1 週間放置その後ケトプロフェンの残存量を液体クロマトグラフィーによって測定した。その結果を表 3 に示す。

表 3

軟膏剤の種類	ケトプロフェンの残存量(%)
ジノキサート配合の軟膏剤	7.3
2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合の軟膏剤	8.3
アンドラニル酸メチル配合の軟膏剤	6.3
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合の軟膏剤	8.7
ロージオチルアミノ安息香酸 ² -エチルヘキシル配合の軟膏剤	6.4
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合の軟膏剤	8.0
サリチル酸フェニル配合の軟膏剤	6.5
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン及びビアートコフェノール配合の軟膏剤	9.5
紫外線吸収剤及び抗酸化剤を全く配合していない軟膏剤	5.1

実施例 1

カルボキシビニルポリマー（ハイビス和光 1.0 g : 和光純薬工業製）2 部を精製水 2.5 部に膨潤させた。これに、エチルアルコール 4.0 部及びジイソプロピルアジベート 2 部にケトプロフェン 3 部及び 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 0.5 部を溶解した溶液を加え搅拌した。更に、これにヒドロキシプロピルセルロース 2 部をプロピレングリコール 1.5 部に溶解したものを加え搅拌した後、ジイソプロピノールアミン 2.5 部を精製水 8 部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分搅拌して消炎鎮痛剤を得た。

実施例 2

カルボキシビニルポリマー（ハイビス和光 1.0 g : 和光純薬工業製）1.5 部を精製水 2.5.1 部に膨潤させた。これにエチルアルコール 2.0 部及び炭酸プロピレン 1.0 部にケトプロフェン 1 部及び 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 0.2 部を溶解した溶液を加え搅拌した。さらにヒ

ドロキシプロピルセルロース 2 部をプロピレングリコール 3.0 部に溶解したものを加えて搅拌した後、トリエタノールアミン 0.2 部を精製水 1.0 部に溶解したものを加え全体が均一になるまで十分搅拌して消炎鎮痛剤を得た。

実施例 3

カルボキシビニルポリマー（ハイビス和光 1.0 g : 和光純薬工業製）2.5 部を精製水 2.1 部に膨潤させた。これにエチルアルコール 4.0 部及びジイソプロピルアジベート 3 部にケトプロフェン 5 部及びベンゼンソルソール 1.0 部を溶解した溶液を加え搅拌した。更にヒドロキシプロピルセルロース 1 部を 1.3-ブチレングリコール 1.5 部に溶解したものを加えて搅拌した後、ジイソプロピノールアミン 3 部を精製水 8.5 部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分搅拌して消炎鎮痛剤を得た。

実施例 4

カルボキシビニルポリマー（ハイビス和光 1.0 g : 和光純薬工業製）2 部を精製水 2.1 部に膨潤させた。これにエチルアルコール 4.3 部及びジイソプロピルアジベート 3 部にケトプロフェン 2 部及び 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 0.5 部、更に 2-ヒドロキシ-4-メトキシフェノール 1.0 部を溶解した溶液を加え搅拌した。更にヒドロキシプロピルセルロース 2 部をプロピレングリコール 1.6 部に溶解したものを加え搅拌後、ジイソプロピノールアミン 2.5 部を精製水 7 部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分搅拌して消炎鎮痛剤を得た。

実施例 5

カルボキシビニルポリマー（ハイビス和光 1.0 g : 和光純薬工業製）2.5 部を精製水 1.8 部に膨潤させた。これにエタノール 4.3 部及びクロタミトン 3 部にケトプロフェン 3 部及び 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 0.5 部を溶解

した溶液を加え搅拌した。更にヒドロキシプロピルセルロース 1 部を 1.3-ブチレングリコール 1.5 部に溶解したものを加えて搅拌した後、ジイソプロピノールアミン 3 部を精製水 1.0.8 部に溶解したものを加え、更にジブチルヒドロキシアニソール 0.2 部を加え全体が均一になるまで十分搅拌して消炎鎮痛剤を得た。

実施例 6

カルボキシビニルポリマー（ハイビス和光 1.0 g : 和光純薬工業製）1 部を精製水 2.5 部に膨潤させた。これにエタノール 4.0 部、プロピレングリコール 1.0 部及びケトプロフェン 1 部、更に 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 0.5 部を溶解した溶液を加え搅拌した。次にジイソプロピノールアミン 1.1 部を精製水 2.2.4 部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分搅拌して消炎鎮痛剤を得た。

実施例 7

カルボキシビニルポリマー〔ハイビス和光104:和光純薬工業製〕2.2部を精製水3.0部に溶解させた。これにエチルアルコール3.5部及びジイソプロピルアジベート3部にケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部及びジブチルヒドロキシタルエン0.1部を溶解した溶液を加え混拌した。

更に、これにヒドロキシプロピルセルロース1部をプロビレングリコール1.3部に溶解したものを加え混拌した後、ジイソプロパノールアミン3部を精製水9.2部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分混拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 8

ケトプロフェン7部をエタノール5.2部に溶解せしめ、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部を加えた。次にジイソプロピルアジベート4.0部を加え、全体が均一になるよ

う十分に混拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 9

ケトプロフェン1部をエタノール3.8部に溶解し、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、プロビレングリコール1.2部、メチルセルロース0.8部及びセバチ酸ジエチル2部を加え十分に混拌分散を行なった。これに水酸化カリウム0.07部を精製水4.5.1部に溶解した溶液を混拌しながら加え、全体が均一になるまで混拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 10

ケトプロフェン3部をエタノール4.0部に溶解し、その中にベンゾレゾルシノール1部、ブレングリコール1.0部、セバチ酸ジエチル2部、メチルセルロース0.8部を加え十分に混拌分散を行なった。これに水酸化カリウム0.07部を精製水4.4.1部に溶解した溶液を混拌しながら加え、全体が均一になるまで十分混拌して消炎鎮痛リニ

メント剤を得た。

実施例 11

ケトプロフェン2部をエタノール4.9部に溶解し、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.6部、アジピン酸ジイソプロピル3.0部、ヨードコフェロール1.5部及びヒドロキシプロピルセルロース1.5部を加えて混拌分散させ、更にこれに水1.5.9部を加え、全体が均一になるまで混拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 12

ケトプロフェン0.5部、プロビレングリコール1.0部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.2部、モノラウリノ酸ボリエチレングリコール(10 E. O.)1.0部、クロタミトシン0.5部にアセトシ2.0部、エチルアルコール2.0部を加え芳醇ケロフェンを溶解したのち、氷1.0部を加え、更にエタノールを加えて全量を1.00部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 13

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、ヨードコフェロール1部、クロタミトシン1部及びボリエチレングリコール4.00-1.0部にエタノール5.0部を加えてケトプロフェンを溶解したのち、水5部を加え、更にイソフロビルアルコールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 14

ケトプロフェン2部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.7部、モノラウリノ酸ボリエチレングリコール(10 E. O.)1.5部、クロタミトシン2部、アジピン酸ジイソプロピル4部に、8+アセチル化度結合活性アルコールを加えて全量を1.00部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 15

ケトプロフェン1部、プロビレングリコール

1.0部および2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部にエタノール7.0部を加えケトプロフェンを溶解したち、水5部を加え、更にエタノールを加えて全量を1.00部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例1-6

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、セバシン酸ジエチル1.0部、ジロウ5部、ボリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム4部、白色ワセリン7.5、9.5部、バラオキシ安息香酸ブチル0.05部を混合した。以下、実施例1-6と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例1-7

ケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部、アートコフェロール酸ブチル0.05部を混合した。以下、実施例1-6と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

酸ブチル0.05部を混合した。以下、実施例1-6と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例2-0

(A)：ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、ステアリルアルコール4部、流動パラフィン4部、セタノール4部、白色ワセリン1.5部、ボリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム2部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して4.0～1.00℃に保った。

一方、(B)：水6.8部を4.0～1.00℃に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化した。乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例2-1

(A)：ケトプロフェン3部、2.2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部、アートコ

1部、セバシン酸ジエチル1.0部、ジロウ5部、ボリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム4部、白色ワセリン7.5、9.5部、バラオキシ安息香酸ブチル0.05部を混合した。以下、実施例1-6と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例1-8

ケトプロフェン1部、2.2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、ミリスチン酸イソプロピル1.0部、ジロウ4部、ボリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム2部、白色ワセリン8.2.5部を混合した。以下、実施例1-6と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例1-9

ケトプロフェン5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸1部、セバシン酸ジエチル1.0部、ジロウ5部、ボリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム5部、白色ワセリン7.3.9.5部、バラオキシ安息香

酸ブチル1部、セトステアリルアルコール1.0部、流動パラフィン5部、白色ワセリン1.0部、ボリオキシエチレンラウリルエーテル2.5部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して4.0～1.00℃に保った。

一方、(B)：水6.7.3部を4.0～1.00℃に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化した。乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例2-2

(A)：ケトプロフェン5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸0.8部、セタノール4部、ステアリルアルコール4部、白色ワセリン1.5部、流動パラフィン4部、ボリオキシエチレンセチルエーテル2部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して4.0～1.00℃に保った。

一方、(B)：水6.5部を4.0～1.00℃に保

ち、(A) の融解液を(B) に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化する。乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例2 3

(A) : ケトプロフェン1部、シノキサート0.8部、ジ-tert-ブチルヒドロキシトルエン0.5部、セタノール4部、白色ワセリン1部、波動バラフィン7部、ボリオキシシテレンオレインエーテル2部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して40~100℃に保った。

一方、(B) : 水6.5部を40~100℃に保ち、(A) の融解液を(B) に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化する。乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例2 4

カルボキシビニルポリマー(カーボボール94

0(グッドリッヂケミカル社製)1部を水6.5部に膨潤させた。一方、ミリスチン酸イソプロピル1部とエタノール5部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.8部を混合し、これにケトプロフェン3部を溶解した後、更に、ポリエチレンジアコールモノステアレート(ニッコールMYS-40(日光ケミカルズ社製))1部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合した。これを前記の水を膨潤させたカルボキシビニルポリマーに添加し、ホモミキサーで均一に乳化した。乳化後、ナフチル酸ジエタノールアミド3部を水10部に溶解したものを添加し、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例2 5

カルボキシビニルポリマー(ハイビス和光104(和光純薬工業製))1部を水5.5部に膨潤させた。一方、バラミチン酸イソプロピル1.0部、セバシン酸ジエチル1.0部、2,2'-ジヒドロキシ

-4-メトキシベンゾフェノン0.2部及びアントラキノン0.5部を混合し、これにケトプロフェン1部を溶解した後、更に、ボリオキシシテレンセチルエーテル(ニッコールBC-20TX(日光ケミカルズ社製))2部、炭酸プロピレン1.0部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合した。これを前記の水を膨潤させたカルボキシビニルポリマーに添加し、ホモミキサーで均一に乳化した。乳化後、水酸化ナトリウム0.1部を水10部に溶解したものを添加し、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例2 6

ケトプロフェン1部をグリセリン5部に懸濁し、カルボキシビニルポリマー(カーボボール940(グッドリッヂケミカル社製))1部、精製水9.21部を加えて攪拌、膨潤させた後、ジイソブロノールアミン0.4部を加えてゲル化させた。これに中鎖脂肪酸トリグリセライド(ODO、日清製油社製)3部及び2-ヒドロキシ-4-メ

トキシベンゾフェノン0.5部を添加混合して、消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例2 7

(A) : ケトプロフェン1部をハッカ油1部に50~80℃に加温して溶解した。これにステアリン酸5部、セタノール5部、波動バラフィン1.5部、白色ワセリン3部、ボリオキシシテレンソルビタンモノステアレート2部、ソルビタンモノステアレート0.6部及びバラオキシ安息香酸プロピル0.05部を加え、これを水浴上で約50~80℃に加温し、混合した。

一方、(B) : バラオキシ安息香酸メチル0.05部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、トリエタノールアミン1.0%水溶液3部、ラウリル硫酸ナトリウム0.1部及び精製水6.37部を水浴上で50~80℃に加温し、溶解した。(B)を(A)溶液に加え、十分に攪拌したあと冷却して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 2.8

(A) : グリセリンモノステアレート 2.0 部、ボリオキシエチレングリセリルモノオレエート 4 部を混合し、5.0 ~ 7.0 ℃ に保しながらかきませ、これにケトプロフェン 5 部、ブチルハイドロキシアニソール 0.02 部及び 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 1 部を加えよく混ぜた。

一方、(B) : 精製水 5.0 ~ 8.3 部にバラオキシ安息香酸メチル 0.15 部を溶解し、グリセリン 7 部を加えた。(B) に (A) の油層を少しづつ加え、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 2.9

ケトプロフェン 1 部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 0.5 部、イソプロピルミリストード 1.0 部に溶解し、更にエタノール 5 部、カルボキシビニルポリマー 1.5 部を精製水 5.0 部に溶解したもの及びボリオキシエチレン (5.5) モノステアレート 1 部を精製水 1.0 部に溶解した

ものを添加して均一になるまで十分攪拌した。その後、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド 3 部を精製水 1.0 部に溶解したもの、及び精製水 8 部を加え、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 3.0

(A) : ゼラチン 5 部、ソルビトール 1.0 部、カオリン 7 部、精製水 4.4 部を混合機に入れ、約 5.0 ~ 6.0 ℃ にて溶解し、均一な分散液を得た。これにあらかじめ調製しておいたグリセリン 2.5 部、ボリアクリル酸ソーダ 3 部、カルボキシメチルセルロース 3.5 部の分散液を投入し、攪拌し均一な総合物を得た。

(B) : 水浴上にてクロタミトン 1 部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 0.5 部及びケトプロフェン 1 部を加温混合攪拌し、均一な溶解液を得た。次に (A) に (B) を投入、攪拌し均一な総合物を得た。これを展延機を用いて厚さ 2 mm に笠布、この後ボリプロビレンフィルムに覆

い、所望の大きさに切断して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 3.1

精製水 4.6.5 部、ゼラチン 8 部、ケイ酸アルミニウム 1.0 部、ボリビニルアルコール 3.5 部を混合機に入れ、約 5.0 ~ 6.0 ℃ にて溶解し、均一な分散液を得た。これにあらかじめ調製しておいたグリセリン 2.5 部、カルボキシメチルセルロース 3 部の分散液を投入、攪拌混合し、均一な総合物を得た。次にこの混合物にケトプロフェン 3 部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 1 部を投入、攪拌混合し、均一な総合物を得た。これを展延機を用いて厚さ 1 mm に笠布、この後ボリエチレンフィルムにて覆い、所望の大きさに切断して消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 3.2

(1) ケトプロフェン	1 部
四ゼラチン	6 部

(3) ボリビニルアルコール	1 部
(4) ボリアクリル酸ナトリウム	3 部
(5) カルボキシビニルポリマー	5 部
(6) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	0.5 部
(7) グリセリン	4.4.5 部
(8) 水	4.0 部
合計	1.0.0 部

上記各成分を実施例 3.0 及び 3.1 に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消化鎮痛湿布剤を得た。

実施例 3.3

(1) ケトプロフェン	2 部
(2) ボリアクリル酸	4 部
(3) 硼酸アルミニウム	1 部
(4) グリセリン	2.4 部
(5) ゼラチン	4 部

(II) 2'-ジヒドロキシ-4-

メトキシベンゾフェノン	1 部
四水	5.45 部
合計	100 部

上記各成分を実施例3.0及び3.1に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例3.4

(I) ポリアクリル酸ナトリウム	1 部
四トリエクノールアミン	1 部
四ツウイーン8.0	7.0 部
四プロビレングリコール	8 部
四ケトプロフェン	5 部
四2-ヒドロキシ-4-	
メトキシベンゾフェノン	2 部
四水	1.3 部
合計	100 部

上記各成分を実施例3.0及び3.1に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例3.5

(I) ケトプロフェン	0.5 部
四ハッカ油	3 部
四2-ヒドロキシ-4-	
メトキシベンゾフェノン	0.5 部
四サリチル酸グリコール	3 部
四カオリン	5.2 部
四グリセリン	4.0 部
合計	100 部

上記各成分を実施例3.0及び3.1に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例3.6

(I) ケトプロフェン	1 部
-------------	-----

四ベンジルアルコール	1 部
四ポリソルベート8.0	2 部
四2-ヒドロキシ-4-	
メトキシベンゾフェノン	0.5 部
四酸化亜鉛	8 部
四ポリエチレングリコール400	3 部
四ゼラチン	3 部
四ボリアクリル酸ナトリウム	1 部
四ソルビット液(7.0%)	1.5 部
四グリセリン	1.0 部
四カルボキシビニルポリマー	1 部
四カルボキシメチルセルロース	
四ナトリウム	2 部
四精製水	5.3 部
合計	100 部

上記各成分を実施例3.0及び3.1に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例3.7

ポリエチレングリコールモノステアレート2.35部、さらしミツロウ7部に中鎖脂肪酸トリグリセリド8.15部を加え、約6.0～7.0℃に加温し溶解混合した。これにケトプロフェン5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を加え、更に7.5～8.5℃まで加温し、混ぜしながら完全に溶解させた。溶解後、直ちに4.0℃前後に急冷し、同温度に保ちながら脱泡した後、ソフトゼラチンカプセル充填機を用いてカプセル充填して、消炎鎮痛坐剤を得た。

実施例3.8

ポリエチレングリコール4.0～5部、さらしミツロウ8部、ソルビタンセスキオレエート2.85部に中鎖脂肪酸トリグリセリド7.8部を加え、約6.0～7.0℃に加温し、溶解混合した。これにケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、ジブチルヒドロキシトルエン0.1部を加え、更に7.5～8.5℃まで加

温し、搅拌しながら完全溶解させた。以下、実施例3-2に記載と同様な方法で消炎鎮痛剤を得た。

実施例3-9

カンフル4.5部、メントール4部、ケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部をエタノール32.5部に溶解し、これに水26部を加えたものをエアゾール容器に充填し、次いでタルク4部を加えた原液を内封し、噴射剤としてジメチルエーテル13部と液化石油ガス12部との混合物を注入したのち、ステム孔径0.4mmのバルブ孔径0.6mmのベーバータップ孔0.4mmのバルブを接着し、次いで孔径0.4mmのメカニカルブレークアップ付のボタンを接着して消炎鎮痛エアゾール剤を得た。

実施例4-0

カンフル4.5部、ジフェニヒドラミン0.4部、メントール4.5部、ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部及

びエートコフェロール1部をエタノール1部30.1部に溶解し、これに水24部をかわえたものをエアゾール容器に充填し、次いでジメチルエーテル2.5部と液化石油ガス9部との混合物を圧入した。以下、実施例4-4に記載と同様な方法で消炎鎮痛エアゾール剤を得た。

実施例4-1

ケトプロフェン	0.1 部
2-ヒドロキシ-4-	
メトキシベンゾフェノン	0.05 部
白色ワセリン	1.0 部
流動バラフィン	8.9.85 部
全量	1.00 部

上記各成分を均一になるまで搅拌して、消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例4-2

ケトプロフェン	0.5 部
---------	-------

ホウ酸	1.6 部
ホウ砂	適量
2-ヒドロキシ-4-	
メトキシベンゾフェノン	0.1 部
水	残量
全量	1.00 部

上記各成分を均一になるまで搅拌し、pH7.4の消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例4-3

ケトプロフェンナトリウム	0.5 部
2-ヒドロキシ-4-	
メトキシベンゾフェノン	
アルギニン	0.1 部
1N塩酸	0.32 部
水	適量
全量	1.00 部

上記各成分を均一になるまで搅拌して、pH7.4

の消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例4-4

スチレン-イソブレンースチレンテレブロック共重合体（カリフレックスTR-1-07、シェル化学社製）1.2部、スチレン-イソブレンースチレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブレン#1.8、フィリップス・ペトロリアム社製）8部、水添ロジンエスチル（エステルガムH、荒川化学製）1.2部、ロジン硬性マレイン酸樹脂（マルキード2号-N、荒川化学製）3部、流動バラフィン（クリストール355、エッソスタンダード石油製）5.7.5部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150°C）を約1.20まで冷却した後、ケトプロフェン5部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン2.5部を添加、混合して均一なものとした。これを扁平板を用いて不織布上に厚さ約5.0μに展延した後、端型処理を施した制離紙で覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例4-5

ステレン-イソブレン-ステレンテレブロック共重合体（カリフレックス TR 1107、シェル化学社製）2.2部、波動バラフィン（和光純薬）4.3、5.5部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）2.8部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150°C）を約120°Cまで冷却した後、ケトプロフェン5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部を添加、混合して均一なものとした。これを展延板を用いて非起毛の布の支持体上に厚さ約50μmに展延した後、ポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例4-6

ステレン-イソブレン-ステレンテレブロック共重合体（カリフレックス TR 1107、シェル化学社製）2.0部、波動バラフィン（クリストール3.55、エッソスタンダード社製）4.0部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）

1.2部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキーD 2号-N、荒川化学製）1.8部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150°C）を約120°Cで冷却した後、ケトプロフェン5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部及びアートコフェロール4部を添加、混合して均一なものとした。これを展延板を用いてスフ上に厚さ約90μmに展延した後、船型処理を施したボリプロピレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例4-7

ステレン-イソブレン-ステレンテレブロック共重合体（カリフレックス TR 1107、シェル化学社製）2.2部、波動バラフィン（クリストール3.55、エッソスタンダード社製）4.2部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）2.7.5部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150°C）を約120°Cで冷却した後、ケトプロフェン5部、2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシ-

キシベンゾフェノン1.5部及びアートコフェロール2部を添加、混合して均一なものとした。これを展延板を用いて離型紙上に厚さ50μmに展延、冷却後、厚さ60μmのポリエチレンフィルム上に転写し、所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例4-8

ステレン-イソブレン-ステレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブレン41.8、フィリップス・ペトロリアム社製）2.8.5部、波動バラフィン（クリストール3.55、エッソスタンダード石油社製）3.8.5部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）2.3部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキーD 2号-N、荒川化学製）6部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150°C）を約120°Cで冷却した後、ケトプロフェン4部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部を添加、混合して均一なものとした。これを展延板を用いて不織布上に厚さ約50

μmに展延した後、ポリプロピレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例4-9

ステレン-イソブレン-ステレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブレン41.8、フィリップス・ペトロリアム社製）2.5部、ステレージ-ブレジエビスチレジラジカルテレプロシク共重合体（ソルブレン41.8、旭化成社製）2.0部、波動バラフィン（クリストール4.0、エッソスタンダード石油社製）5.1.5部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）1.8.5部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキーD 2号-N、荒川化学製）1.1部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150°C）を約120°Cで冷却した後、ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸1部を添加、混合して均一なものとした。これを展延板を用いて起毛布上に厚さ約90μmに展延した後、ポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさに切断

して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 5-0

ステレン-イソブレン-スチレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブレン41.8、フィリップス・ペトロリアム社製）1.6部、ステレン-ブタジエン-スチレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブサンTR-4-14、日本エラストマー社製）1.5部、流動パラフィン（クリストール7.0、エッソスタンダード石油社製）51.5部、ロジン酸性マレイン酸樹脂（マルキード2号-N、荒川化学製）2.6部を直蒸ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150℃）を約120℃に冷却した後、ケトプロフェン4部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1.5部、メーメントール1.6部、di-カシブル5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延膜を用いて起毛布の上に厚さ約1mmに展延した後、表面をアロファンフィルムで扱い所望の大きさに切削して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 5-1

ステレン-イソブレン-スチレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブレン41.8、フィリップス・ペトロリアム社製）2.1部、流動パラフィン（光純東洋製）5.0部、ロジン酸性マレイン酸樹脂（マルキード2号-N、荒川化学製）2.0部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）2部を直蒸ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150℃）を約120℃に冷却した後、ケトプロフェン4部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン3部、トウガラシエキス4.5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延膜を用いて起毛布の上に厚さ約1mmに展延した後、表面をポリエチレンフィルムで扱い所望の大きさに切削して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 5-2

ステレン-イソブレン-スチレンテレブロック共重合体（カリフレックスTR-1107、シェル化学社製）3.5部、流動パラフィン（クリスト

ラル3.55、エッソスタンダード社製）3.5部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）1.6.5部を直蒸ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150℃）を約120℃まで冷却した後、ヘッカ油3部、ケトプロフェン2部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部、アートコフェロール3部、メーメントール3部、di-カシブル1部、チモール0.5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延膜を用いて2.5μボリエステルフィルム上に塗布した。その後離型処理した剥離紙で扱い所望の大きさに切って消炎鎮痛貼付薬を得た。

手帳新規正三種 (自免)

昭和60年1月16日

特許庁長官 志賀 学 殿

1. 事件の表示

昭和58年 特許願第197383号

2. 発明の名称

安定なケトプロフェン含有外用剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 佐賀県鳥栖市田代大宮町408番地(⑧841)

名称 ヒサキツセイナカダ東洋株式会社

代表者 中富博蔵

(連絡先 電 09428-3-2101 山川秀樹)



特許出願人

久光製薬株式会社

代表者 中富博蔵

国際検索
特許庁
査定会
査定会
査定会
査定会

4. 補正命令の日付

自免

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

別紙の通り

特許庁
60.1.21
出願第197383号
第一回二机

明細書

1. 発明の名称

安定なケトプロフェン含有外用製剤

2. 特許請求の範囲

- ケトプロフェンを含有する外用製剤に紫外線吸収剤を配合することを特徴とする安定なケトプロフェン含有外用製剤。
- ケトプロフェンを含有する外用製剤に紫外線吸収剤と抗酸化剤の両者を配合することを特徴とする安定なケトプロフェン含有外用製剤。
- 紫外線吸収剤がp-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、桂皮酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物からなる特許請求の範囲第1項記載又は第2項記載のケトプロフェン含有外用製剤。
- 紫外線吸収剤がベンゾフェノン誘導体である特許請求の範囲第1項記載又は第2項記載のケトプロフェン含有外用製剤。

5. ベンゾフェノン誘導体が2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メオキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸、4-フェニルベンゾフェノン-2-カルボン酸-イソオクチルエステル、2-ヒドロキシベンゾフェノン、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2,2'-4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノンからなる特許請求の範囲第3項又は第4項記載のケトプロフェン含有外用製剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は安定なケトプロフェン含有外用製剤に係り、特にケトプロフェンを含有する外用製剤に紫外線吸収剤を配合することを特徴とする安定な外用製剤に関するものである。

更にはこれに加えて必要に応じ抗酸化剤を配合することを特徴とする安定な外用製剤に関するも

のである。

ケトプロフェンは優れた抗炎症作用および鎮痛作用を有する非ステロイド性消炎鎮痛剤であり、経口剤、坐剤および注射剤等の製剤形態において慢性関節リウマチ、変形性関節症、外傷ならびに手術後の鎮痛消炎及びその他の各外科領域の炎症性疾患等の治療に汎用されている薬物である。

しかし、前記した製剤形態においては、胃腸、肝、腎臓等の副作用の発現があり、従来的の使用には問題を残している。そこで、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、溶液剤、貼付剤等の外用製剤の開発研究が検討されているが、製剤自体の安定性及び東効成分であるケトプロフェンに対する安定性の検討はまだ十分なものではなく、満足しうる安定な外用製剤の完成には至っていないのが現状である。

即ち、ケトプロフェンにおいてはその純剤を日光下に放置しても経時変化は少なく安定であるのに対し、外用の製剤形態では経時変化が激しく非常に不安定であることが明らかである。尚、その

原因を本願発明者が検討したところ、ケトプロフェン自体が光に非常に不安定であり、純剤の形態においては幾段にもコーティングされ、光の影響を受けにくいか、これに対して外用製剤は直接的、又は間接的に光の影響を受けやすい為であろうと考察された。

又、ケトプロフェンはこの光の影響により、3-エチル-ベンゾフェノン及び3-アセチルベンゾフェノンの二つの副生成物を生じることも明らかとなった。

然で、この前記二つの副生成物は製剤の安定性、使用感及び着色に対する影響が多大であり、又、皮膚アレルギーの原因の一につなげられるものである。そこで本願発明者はケトプロフェン含有外用製剤における上記の欠点を解消すべく脱島研究所を重ね本願発明が安定な外用製剤を完成するに至ったものである。即ち、本願発明の目的は安定なケトプロフェン含有外用製剤を提供することにある。

本願発明はベンゾフェノン誘導体に代表される

紫外線吸収剤並に必要に応じ、抗酸化剤をケトプロフェン含有外用製剤に配合することにより、ケトプロフェンの光分解が特異的且つ顕著に抑制されるという新規知見に基づき完成されたものである。

即ち、本願発明はケトプロフェンを含有する外用製剤(例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、坐剤、リニメント剤、点眼剤、エアゾール剤等を含む)に紫外線吸収剤、例えばp-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、桂皮酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物及びその他の紫外線吸収剤等々を配合することを特徴とするものである。

更に詳細には、p-アミノ安息香酸誘導体としては、p-アミノ安息香酸、p-アミノ安息香酸のエチル、プロピル、ブチル、イソブチル、モノグリセリン等の各種エステル、p-ジメチルアミノ安息香酸及びエチル又はアミル等のエ斯特ル、p-ジエチルアミノ安息香酸及びエチル又はアミ

ル等のエスチル、p-ジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシルエスチル、等を、又アントラニル酸誘導体としては、アントラニル酸のエスチル誘導体、その中でも特にアントラニル酸メンチルエスチル等が挙げられる。サリチル酸誘導体としては、エスチル誘導体が好ましく、その中でもサリチル酸のメンチル、ホモメンチル、エチレングリコール、グリセリン、2-エチルヘキシル、トリプチル、ボルニル、フェニル等の各エスチル体及びラリチル酸のトリエタノールアンモニウム塩等を、桂皮酸誘導体としては、ジノキサート、p-メトキシ桂皮酸ジエタノールアミン、p-メトキシ桂皮酸2-エチルヘキシルエスチル、p-アセトアミド桂皮酸イソプロピルエスチル等を、ベンゾフェノン誘導体としては、2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメチルキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-ローオクトキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-

5-スルホン酸、4-フェニルベンゾフェノン-2-ガルボン酸-4-イソオクチルエスチル、2-ヒドロキシベンゾフェノン、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2,2'-4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン等が挙げられる。クマリン誘導体としては、7-エチルアミノ-4-メチルクマリン、7,8-ジヒドロキシクマリン、6,7-ジヒドロキシクマリン、7-ヒドロキシクマリン、4-メチル-7-ヒドロキシクマリン等を、アミノ酸系化合物としては、ウロカニン酸、トリプタミン誘導体、グルタミン酸誘導体等を、又その他の紫外線吸収剤としては、ベンゾトリアゾール誘導体、イミダゾリン誘導体、ビリミジン誘導体、チトラゾール誘導体、ジオキサン誘導体、フラン誘導体、ピロン誘導体、カンファー誘導体、桂酸誘導体、アラントイン誘導体、ニコチン誘導体、シコニンあるいはビタミンB₆誘導体等々が挙げられる。

尚、抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸ステアリン酸エスチル、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール(例えばメートコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール等のd体、 β 体、 d 、 β 体)およびこれらのエスチル誘導体、ノルヒビドログアラチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、tert-ブチルヒドロキシン没食子酸エスチル(エチル、プロピル、イソアミル等のエスチル)、1-オキソ-3-メチル-4-イソプロピルベンゼン等が挙げられる。前記抗酸化剤は紫外線吸収剤と併用して配合することにより、ケトプロフェンの光分解は一層抑制され、非常に安定な外用製剤が得られるものである。

次に、配合量について述べる。紫外線吸収剤は各外用製剤の全体量100重量%に対しても0.01～5重量%、好みしくは0.1～1重量%配合され

る。又、抗酸化剤は各外用製剤の全重量100重量%に対して0.01~5重量%、好みしくは0.05~1重量%配合される。

以上詳述した如く、本願発明はケトプロフェンを有効成分として含有する外用製剤、例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、混布剤、貼付剤、坐剤、リニメント剤、点眼剤、エアゾール剤等に前記した紫外線吸収剤、及び必要に応じ抗酸化剤を配合することを特徴とするもので、これにより前記した本願発明の目的を達することができるものである。

尚、ここで前述の外用製剤の各々について、本願発明の处方例を示す。

まず、軟膏剤について説明する。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものの中より選択されるが、例えば、高級脂肪酸又はそれらのエステル類(テグリシン酸、ミリスチジン酸、パルミチン酸、ズテアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、トリグリセチン酸エステル、パルミチジン酸エステル、セバジン酸ジエチル、ラガリン酸ヘキ

シル、イソオクタン酸セチル等)、ロウ類(例：蜂ロウ、ミツロウ、セレシン等)、界面活性剤(例：ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等)、高級アルコール(例：セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等)、シリコン油(例：ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、グリコールメチルポリシロキサン、シリコングリコールコポリマー等)、炭化水素類(例：親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリゾン、流动パラフィン等)、水、吸収促進剤(例：炭酸プロピレン、ジイソプロピルアジペート、クロタミトン、エイゾン等)、保湿剤(例：グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビット等)、かぶれ防止剤、その他の添加剤(例：サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、マーメントール、カンフル、ハッカ油等)から選択されることが好ましい。

以上の各基剤に効果成分であるケドプロフェンを配合し、更に本願発明の特徴である紫外線吸収

剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより、本願発明の軟膏剤を得ることができるものである。

次に、軟膏剤の製造例の一つを述べ参考に供する。

高級脂肪酸エステル5~15重量%、界面活性剤1~10重量%にケトプロフェン0.1~1.0重量%、紫外線吸収剤0.01~5重量%又は必要に応じ抗酸化剤0.01~5重量%を室温又は加温下に混合し、ロウ類4~10重量%、炭化水素5.0~9.0重量%を加え加温又は加热溶解し、5.0~10.0%に保つ。全成分が透明溶液液となった後ホモジナライザーで均一に混和する。その後、攪拌しながら室温下低下することにより本願発明の軟膏剤が得られる。尚、上記の製造例は一例にすぎず公知又はこれに類似の方法及び組方により製造しうることは言う迄もない。又、各化合物の配合順序等特に限定されるものでない。(以下、各種製剤の处方例、製造例にこれは省略するものである)

次に、ゲル剤について述べる。ゲル基剤は公知あるいは通常使用される各種基剤から選択されるが、例えは、低級アルコール(例：エタノール、イソプロピルアルコール等)、水、ゲル化剤(例：カルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル等)、中和剤(例：トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム等)、界面活性剤(例：セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ボリエチレングリコール、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等)、吸収促進剤(例：炭酸プロピレン、ジエチルセバケート、ジイソプロピルアジペート、クロタミトン、エイゾン、プロピレングリコール等

）、かぶれ防止剤、その他の添加物（例：サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、エーモントール、カンフル、ハッカ油等）が挙げられる。以上の各基剤に薬効成分であるケトプロフェンを加え、そして紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願発明のゲル剤を得ることができる。

ここでゲル剤の製造例の一つを示す。

(A) 水 5.5重量%以下にゲル化剤 0.5～5重量%を加えて膨潤させ、一方、(B) ケトプロフェン 0.1～1.0重量%及び紫外線吸収剤 0.01～5重量%を溶解剤に溶解し、もししくは懸濁し、更にこれをグリコール類 4.0重量%以下と低級アルコール 6.0重量%以下の混合物に溶解し、次いで(B) を(A) に加えて中和剤を添加し、pHが4～7になるよう調整することにより本願発明のゲル剤が得られる。

次に、クリーム剤について述べる。クリーム基剤は公知あるいは通常使用される各種基剤から選

択されるが、例えば高級脂肪酸エステル類（例：ミリスチン酸エステル、バルミチン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリノ酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等）、低級アルコール（例：エタノール、イソブロノール等）、炭水化合物（例：流動パラフィン、スクワラン等）、多価アルコール（例：プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（例：2-ヘキシルデカノール、セタノール、2-オクチルドデカノール等）、乳化剤（例：ボリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類、ポリエチレンジコール脂肪酸エステル等）、防腐剤（例：バラオキシ安息香酸エステル）、吸収促進剤（例：炭酸プロビレン、ジエチルセバケート、ジソイソブロピルアジベート、トロキミト、エイゾン等）、かぶれ防止剤、その他の添加物（例：サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、エーモントール、カンフル、ハッカ油等）が挙げられる。以上の各基剤に薬効成分であるケトプロフェンを加え、更に紫外線吸収剤、又

は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願発明のクリーム剤を得ることができる。又、クリーム剤とゲル剤の中間の性質を有するゲル状クリーム剤とするには、上記のクリーム剤にゲル化剤（例：カルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等）、及び中和剤（例：ジソブロノールアミン、トリエタノールアミン、水酸化ナトリウム等）を加え、pH値4～8、好みくは5～6.5に調整することにより本願発明のゲル状クリーム剤を得ることができる。

以下、ゲル状クリーム剤の製造例の一つを示す。

(A) ケトプロフェン 0.1～1.0重量%、紫外線吸収剤 0.01～5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤 0.01～5重量%を高級脂肪酸エステル 2.5重量%以下と低級アルコール 4.0重量%以下の混合物に溶解し、更に防腐剤 0.5重量%以下、乳化剤 5重量%以下を加える。一方、(B) 水にゲル化剤 0.5～5重量%を加えて膨潤させ、次いで(B)

を(A) に加えてホモミキサーで均一に充満させ、乳化後中和剤を添加し、pH値を4～8に調整すると本願発明のゲル状クリーム剤が得られる。

次に、湿布剤について述べる。湿布基剤、例えば増粘剤（例：ボリアクリル酸ソーダ、ボリアクリル酸、ボーバル、ボリビニルブロリド、ボリエチレンオキサイド、ボリビニルメタクリレート等の合成水溶性高分子、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン等の天然物、メチセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）、潤滑剤（例：尿素、グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール等）、充填剤（例：カオリン、酸化亜鉛、タルク、チタン、ベンナイト、エボキシ樹脂類、有機酸（クエン酸、酒石酸、マレイン酸、無水マレイン酸、コクブ酸等）、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等）、水、溶解補助剤（例：炭酸プロビレン、クロタミン、ジソブロピルアジベート等）、粘

着付用剤（例：ロジン、エステルガム、ポリブテン、ポリアクリル酸エステル等）、かぶれ防止剤（例：塩酸ジフェニヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、グリチルリチン酸、デキサメタゾン、ベタメタゾン、フルオシノロンアクトニド等）、その後の添加物（例：サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、ミーメントール、カンフル、ノニル酸ワニリルアミド、チモール、トウガラシエキス、ハッカ油、エイゾン^④等）等から選択された各基剤に表面活性成分であるケトプロフェンを加え、更に紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願発明の湿布剤を得ることができる。

次に、湿布剤の製造例の一つを示す。

(A) ケトプロフェン 0.1～1.0重量%、紫外線吸収剤 0.01～5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤 0.05～5重量%を溶解補助剤 0.5～8重量%と混合溶解し均一なものとする。次に (B) 増粘剤 5～20重量%、好ましくは 1.0～1.5重量%を潤滑剤 5～40重量%、水 1.0～8.0重量%に

混合分散溶解し、充填剤 2.0重量%以下を加入均一な総合物とする。次いで (A) を (B) に加え混合し、均一な総合物を得る。この総合物を通常の方法で支持体上に展延塗布した後、その上に創薬被覆物を貼付することにより本願発明の湿布剤が得られる。尚、支持体には伸縮性又は非伸縮性的布地、不織布、不織紙等から、創薬被覆物はポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニール、ポリエステル、ポエ塩化ビニリデン、シリコン加工紙等から適宜選択される。

次に、貼付剤について述べる。貼付剤用基剤は公知の高分子基剤（例：メタアクリル酸エステル類、アクリルニトリル、酢酸ビニル、プロピオニ酸ビニル等のビニルモノマーとの共重合物であるアクリル系組成物、シリコーン樹脂、ポリソイズブレンゴム、ポリソイズブレンゴム、天然ゴム、アクリルゴム、ステレン-ブタジエン-_nステレンブロック共重合体、ステレン-イソブレン-_nステレンブロック共重合体等）、油脂又は高級脂肪酸（例：アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、バ

シック油、ラッカセイ油、オレイン酸、没薬バラフィン、ポリブテン等）、粘着付用剤（例：ロジン、ロジン変性マレイン酸、水添ロジンエステル等）、かぶれ防止剤から選択され、当該基剤にその後の添加物（例：サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、dl-カンフル、ミーメントール、チモール、ノニル酸ワニリルアミド、トウガラシチキンキ、ハッカ油、ペバーミントオイル、エイゾン^④等）を必要に応じて加え、次に表面活性成分であるケトプロフェンを配合し、更に紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合し、これを伸縮性又は非伸縮性の支持体（例：ポリエチレン、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、ポリアクリル、ポリウレタン、レヨン、木綿、木綿エチレン-酢酸ビニル共重合体、布、不織布、不織紙等）に展延塗布した後、その上に創薬被覆物を貼付することにより本願発明の貼付剤を得ることができる。尚、貼付剤の製造は通常公知の方法に準じて簡単に行えるものであり、又、配合組成は公知の冷感又は温感貼付薬における薬剤成分

をケトプロフェン 0.1～1.0重量%に置換し更に紫外線吸収剤 0.01～5重量%又は必要に応じ抗酸化剤 0.01～5重量%を配合することにより本願発明の貼付剤を得ることができる。

次に、坐薬について述べる。坐薬用基剤としては、従来公知の坐薬基剤、つまり、親油性基剤、水溶性基剤、乳剤型基剤の中より適宜、選択使用される。

又、必要に応じて配合される添付剤として、局所麻酔剤、殺菌剤、抗ヒスタミン剤、局所吸れん剤、サルブテロモレホスホナート、モレゾン、ツクイジン、ブルロニック等の水溶性基剤から選択され、当該基剤に表面活性成分であるケトプロフェン 0.1～1.0重量%、紫外線吸収剤 0.01～5重量%、更

尚、坐薬用基剤は例えば、カカオ油、水添添加ラッカセイ油、水添添加ジギヤ油等の合成油脂性基剤、ポリブチレングリコール類、モノレジン、ツクイジン、アルロニック等の水溶性基剤から選択され、当該基剤に表面活性成分であるケトプロフェン 0.1～1.0重量%、紫外線吸収剤 0.01～5重量%、更

に必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%配合することにより、本願発明のケトプロフェン含有坐薬剤を得ることができる。

次に、リニメント剤について述べる。本願発明のリニメント剤はアルゴール類(例:エタノール、プロパン二醇、イソプロパノール等の1価のアルコール、ボリエチレジグリコール、プロピレングリコール、ブチジングリコール等の多価アルゴール等)1.0～7.0重量%、水5.5重量%以下、脂肪酸エステル(例:アジシン酸、セバチン酸、ミリスチン酸の各種エステル等)6.0重量%以下、界面活性剤(例:ボリオキシエチレジアルキルエーテル)1.0重量%以下、に柔軟成分であるケトプロフェン0.01～5重量%を加え、更に紫外線吸収剤0.01～5重量%、必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%配合することにより本願発明のリニメント剤を得ることができる。

尚、上記处方例及び製造例は単なる一例であり当然公知のリニメントの製造法で本願発明のリニメント剤は得ることができるものである。又、配

合組成においても公知のリニメント剤の柔軟成分をケトプロフェンに置換し、それに紫外線吸収剤を配合することにより、簡単に本願発明のリニメント剤を得ることができる。尚、本願発明のリニメント剤において必要に応じて調整のための中和剤あるいはメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース等の粘性付与剤、かぶれ防止剤、又はその他の添加物(例:サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、エーモントール、カシナフ、ハッカ油、トウガラシエキス、ノニル酸ワニリルアミド、チモール、クロクミトン、エイゾン®、炭酸プロピレン、ジソプロピルアジペート等)を配合することもできる。

又、点眼剤及びエアゾール剤等においても、紫外線吸収剤0.01～5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%を、配合することにより本願発明の点眼剤、エアゾール剤を得ることができる。

尚、これらの製造方法は従来公知の方法で十分

であり、又配合組成は公知の製剤における柔軟成分をケトプロフェンに置換し、それに紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を配合することにより、本願発明の前記製剤を得ることができる。

以上詳述した如く、本願発明はケトプロフェン含有の外用製剤に、紫外線吸収剤及び必要に応じて抗酸化剤を配合することを特徴とするものであるが、本願発明によると有効成分であるケトプロフェンの光分解を防止できるので下記のような効果を有するものである。

1. 光の影響によって発生する分解物が著しく抑制される。
2. 着色防止効果が顯著である。
3. かゆみ、かぶれ及びその後の皮膚アレルギー等の副作用が著しく緩和される。
4. 皮膚吸収による皮膚毒性が低くなる。
5. 光照射における皮膚損傷等の副作用が著しく緩和される。
6. 長期間保存しても製剤が安定に保たれ、腐敗することがなく、且つ使用感等が最初の

状態で常に保たれる。

因、ここで本願発明に関連する從来技術について説明すると、ケトプロフェンを含有する外用製剤において紫外線吸収剤又は必要に応じて抗酸化剤を配合した例、又はそれを示唆した例は世界になく、安定化という目的の為にこれを配合したのは本願発明者が最初にし得たことである。

以下、前述した本願発明の効果をさらに説明するため試験例を、又本願発明を更に具体的に説明するため実施例を示す。

試験例1

2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの配合量が0.0%、0.1%、0.2%、0.5%、1.0重量%のゲル剤を実験例1に記載された方法で得た。これらのゲル剤をガラス板に薄く塗布したのち、直射日光が十分に照射しうる場所へ放置し、8時間後のケトプロフェンの残存量を液体クロマトグラフィーによって測定した。その結果を表1に示す。

表 1

ゲル剤の種類	ケトプロフェンの残存率(%)
0.1% 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	2.3
0.1% 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	2.9
0.2% 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	4.4
0.5% 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	7.4
1.0% 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤	9.0

試験例 2

後述する実施例 1 のゲル剤と、実施例 1 に記載の方法と同様の方法で製造した 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを配合していないゲル剤を、各々透明のガラス容器に入れ日光にあて、1 日、3 日、5 日、7 日間後の着色の度合を観察

した。その結果を表 2 に示す。

表 2

試料・期間	実施例 1 のゲル剤	2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを配合していないゲル剤
1 日	変化なし	微黄色
3 日	変化なし	黄色
5 日	変化なし	黄色
7 日	微黄色	黄褐色

試験例 3

実施例 1 に記載の方法と同様の方法で、シノキサート、2,2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、アントラニル酸メチル、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、p-ジメチルアミノ安息香酸 2-エチルヘキシル、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸、サリチル酸フェニルの各種紫外線吸収剤を 1.0 重量% 配合した各種軟膏剤、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン及び p-トコ

フェノール各 1.0 重量% 配合した軟膏剤、紫外線吸収剤又は抗酸化剤を配合しない軟膏剤を得た。これらを室温にて室内（直射日光を受けにくい場所）に 1 週間放置しその後ケトプロフェンの残存量を液体クロマトグラフィーによって測定した。その結果を表 3 に示す。

表 3

ゲル剤の種類	ケトプロフェンの残存量(%)
シノキサート配合の軟膏剤	7.3
2,2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合の軟膏剤	8.3
アントラニル酸メチル配合の軟膏剤	6.3
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合の軟膏剤	8.7
p-ジメチルアミノ安息香酸 2-エチルヘキシル配合の軟膏剤	6.4
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸配合の軟膏剤	8.0

ゲル剤の種類	ケトプロフェンの残存量(%)
サリチル酸フェニル配合の軟膏剤	6.5
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン及び p-コクサムフェニル配合の軟膏剤	9.5
紫外線吸収剤及び抗酸化剤を全く配合しない軟膏剤	5.1

試験例 4

2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの配合量が 0.3%、0.1%、0.2%、0.5%、1.0 重量% の各種製剤を実施例 1 に示した方法で得た。これらの製剤をガラス板に布又は貼付し、直射日光が十分に照射しうる場所へ放置し、8 時間後のケトプロフェンの残存量(%)を液体クロマトグラフィーによって測定した。その結果を表 4 に示す。

表4

実施例	2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの配合量(%)				
	0.0	0.1	0.2	0.5	1.0
実施例29の製剤 (ゲルクリーム)	3.5	3.9	5.0	7.5	8.8
実施例13の製剤 (リニメント)	2.4	2.7	3.9	6.5	7.7
実施例30の製剤 (湿布剤)	8.0	8.2	8.5	9.4	9.5
実施例40の製剤 (エアゾール)	3.0	3.4	5.1	7.0	8.3
実施例52の製剤 (貼付剤)	6.9	7.4	8.0	8.8	9.1

実施例1

カルボキシビニルポリマー(ハイビス和光1.0%(和光純薬工業製))2部を精製水2.5部に膨潤させた。これにエチルアルコール4.0部及びジソプロピルアジペート3部にケトプロフェン5部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン(一般名:ベンゾレソルシノール)1.0部を溶解した溶液を加え混拌した。更にヒドロキシプロピルセルロース1部を1.3-ブチレングリコール1.5部に溶解したものを加えて混拌した後、ジソプロパノールアミン3部を精製水8.5部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分混拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例3

カルボキシビニルポリマー(ハイビス和光1.0%(和光純薬工業製))2.5部を精製水2.1部に膨潤させた。これにエチルアルコール4.0部及びジソプロピルアジペート3部にケトプロフェン5部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン(一般名:ベンゾレソルシノール)1.0部を溶解した溶液を加え混拌した。更にヒドロキシプロピルセルロース1部を1.3-ブチレングリコール1.5部に溶解したものを加えて混拌した後、ジソプロパノールアミン3部を精製水8.5部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分混拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例4

カルボキシビニルポリマー(ハイビス和光1.0%(和光純薬工業製))2部を精製水2.1部に膨潤させた。これにエチルアルコール4.3部及びジソプロピルアジペート3部にケトプロフェン2部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェ

3部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を溶解した溶液を加え混拌した。更に、これにヒドロキシプロピルセルロース2部をプロピレングリコール1.5部に溶解したものを加え混拌した後、ジソプロパノールアミン2.5部を精製水8部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分混拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例2

カルボキシビニルポリマー(ハイビス和光1.0%(和光純薬工業製))1.5部を精製水2.5.1部に膨潤させた。これにエチルアルコール2.0部及び炭酸プロピレン1.0部にケトプロフェン1部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.2部を溶解した溶液を加え混拌した。さらにヒドロキシプロピルセルロース2部をプロピレングリコール3.0部に溶解したものを加えて混拌した後、トリエタノールアミン0.2部を精製水1.0部に溶解したものを加え全体が均一になるまで十分混拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

ノン0.5部、更にアートコフェロール1.0部を溶解した溶液を加え混拌した。更にヒドロキシプロピルセルロース2部をプロピレングリコール1.6部に溶解したものを加え混拌後、ジソプロパノールアミン2.5部を精製水7部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分混拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例5

カルボキシビニルポリマー(ハイビス和光1.0%(和光純薬工業製))2.5部を精製水1.8部に膨潤させた。これにエクノール4.3部及びクロタミトン3部にケトプロフェン3部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を溶解した溶液を加え混拌した。更にヒドロキシプロピルセルロース1部を1.3-ブチレングリコール1.5部に溶解したものを加えて混拌した後、ジソプロパノールアミン3部を精製水1.0.8部に溶解したものを加え、更にブチルヒドロキシアニソール0.2部を加え全体が均一になるまで十分混拌

して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 6

カルボキシビニルポリマー（ハイビス和光1.04%：和光純薬工業製）1部を精製水2.5部に膨潤させた。これにエタノール4.0部、プロピレングリコール1.0部及びケトプロフェン1部、更に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を溶解した溶液を加え攪拌した。次にジイソプロパノールアミン1.1部を精製水2.1部に溶解したものと加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 7

カルボキシビニルポリマー（ハイビス和光1.04%：和光純薬工業製）2.2部を精製水3.0部に膨潤させた。これにエチアルコール3.5部及びジイソプロピルアジベート3部にケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部及びジブチルヒドロキシトルエン0.1

部を溶解した溶液を加え攪拌した。

更に、これにヒドロキシプロピルセルロース1部をプロピレングリコール1.3部に溶解したものを加え攪拌した後、ジイソプロパノールアミン3部を精製水9.2部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消化鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 8

ケトプロフェン1部をエタノール5.2部に溶解せしめ、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部を加えた。次にジイソプロピルアジベート4.0部を加え、全体が均一になるよう十分に攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 9

ケトプロフェン1部をエタノール3.8部に溶解し、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、プロピレングリコール1.2部、メチルセルロース0.8部及びセバジン酸ジエチル

2部を加え十分に攪拌分散を行なった。これに水酸化カリウム0.07部を精製水4.5.6.3部に溶解した溶液を攪拌しながら加え、全体が均一になるまで攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 10

ケトプロフェン3部をエタノール4.0部に溶解し、その中に2-ヒドロキシベンゾフェノン（一般名：ベンゾレゾルシニル）1部、ブチレングリコール1.0部、セバジン酸ジエチル2部、メチルセルロース0.8部を加え十分に攪拌分散を行なった。これに水酸化カリウム0.07部を精製水4.3.1.3部に溶解した溶液を攪拌しながら加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 11

ケトプロフェン2部をエタノール4.9部に溶解し、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.6部、アジビン酸ジイソプロピル

3.0部、タートコフェロール1部及びヒドロキシプロピルセルロース1.5部を加えて攪拌分散させ、更に、これに水1.5.9部を加え、全体が均一になるまで攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 12

ケトプロフェン0.5部、プロピレングリコール1.0部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.2部、モノラクタリン酸ポリエチレングリコール（10 E. O.）1.0部、クロタミドン0.5部にアセトン2.0部、エチルアルコール2.0部を加えケトプロフェンを溶解したのち、水1.0部を加え、更にエタノールを加えて全量を1.00部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 13

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、タートコフェロール1部、クロタミドン1部及びポリエチレングリコール4.0部を1.0部、更にエタノール5.0部を

加えてケトプロフェンを溶解したのち、水5部を加え、更にイソフロビルアルコールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例1-4

ケトプロフェン2部、2,2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.7部、モノラウリン酸ポリエチレングリコール(10E.O.)1.5部、クロタミトン2部、アジピン酸ジイソプロピル4部に、8-アセチル化庶度性アルコールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例1-5

ケトプロフェン1部、プロビレングリコール1.0部および2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部にエタノール7.0部を加えケトプロフェンを溶解したのち、水5部を加え、更にエタノールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例1-6

ケトプロフェン1部、2,2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、ミリスチン酸イソプロピル1.0部、鲸ロウ4部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム2部、白色ワセリン8.2.5部を混合した。以下、実施例1-6と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例1-9

ケトプロフェン5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸1部、セバシン酸ジエチル1部、鲸ロウ5部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム5部、白色ワセリン7.3.9.5部、バラオキシ安息香酸ブチル0.0.5部を混合した。以下、実施例1-6と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例2-0

(A)：ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、ステアリル

実施例1-6

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、セバシン酸ジエチル1.0部、鲸ロウ5部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム2部、白色ワセリン8.1.4.5部、バラオキシ安息香酸ブチル0.0.5部を混合し、加熱融解して40～100℃に保った。透明融解液となった後、ホモミキサーで全体が均一になるよう混合した。その後搅拌しながら室温まで冷却して油性の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例1-7

ケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部、2-ヒドロキシエチル1部、セバシン酸ジエチル1.0部、鲸ロウ5部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム4部、白色ワセリン7.5.9.5部、バラオキシ安息香酸ブチル0.0.5部を混合した。以下、実施例1-6と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

アルコール4部、流動バラフィン4部、セタノール4部、白色ワセリン1.5部、ポリオキシエチレンセチルエーテル2部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して40～100℃に保った。

一方、(B)：水6.9.3部を40～100℃に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで搅拌混合し、乳化した。乳化後、よく搅拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例2-1

(A)：ケトプロフェン3部、2,2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部、2-ヒドロキシエチル1部、セトステアリルアルコール1.0部、流動バラフィン5部、白色ワセリン1.0部、ポリオキシエチレンラウリルエーテル2.5部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して40～100℃に保った。

一方、(B)：水6.7.3部を40～100℃に

保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化した。乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例2-2

(A) : ケトプロフェン5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸0.8部、セタノール4部、ステアリルアルコール4部、白色ワセリン1.5部、流動パラフィン4部、ポリオキシエチレングリセルエーテル2部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して40~100℃に保った。

一方、(B) : 水6.5部を40~100℃に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、「乳化する」乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例2-3

(A) : ケトプロフェン1部、シノキサート0.8部、ジ-tert-ブチルヒドロキシトルエン0.5部、セタノール4部、白色ワセリン1.0部、流動パラフィン7部、ポリオキシエチレングリオレイルエーテル2部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して40~100℃に保った。

一方、(B) : 水7.4.5部を40~100℃に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、「乳化する」乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例2-4

カルボキシビニルポリマー(カーボボール940(グッドリッヂケミカル社製))1部を水6.5部に膨潤させた。一方、ミリスチン酸イソプロピル1.0部とエタノール5部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.8部を混合し、これらにケトプロフェン3部を溶解した後、更に、ボ

リエチレングリコールモノステアレート(ニッコールM.Y.S-4-0)(日光ケミカルズ社製)1部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合した。これを前記の水を膨潤させたカルボボール6.5部に添加し、ホモミキサーで均一な乳化化後、ナシ油脂肪酸ジエタノールアミド3部を、水1.1部に溶解しもろもろを添加し、全体が均一にならまるで十分に攪拌して消炎鎮痛剤を得た。

実施例2-5

カルボキシビニルポリマー(ハイビス和光1.04(和光純薬工業製))1部を水5.5部に膨潤させた。一方、バルミチン酸イソプロピル1.0部、セバシン酸ジエチル1.0部、2,2'二ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.2部及びアントコフェロール0.5部を混合し、これにケトプロフェン1部を溶解した後、更に、ポリオキシエチレンセチルエーテル(ニッコールB.C-20-T-X(日光ケミカルズ社製))2部、炭酸プロピレン

0.2部を混合した。これを前記の水を膨潤させたカルボキシビニルポリマー(カーボボール940(グッドリッヂケミカル社製))1部を水6.5部に添加し、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.1部を水0.6部に溶解したものを添加し、充分攪拌して消炎鎮痛剤を得た。

実施例2-6

ケトプロフェン1部をクリーリング5部に懸濁し、カルボキシビニルポリマー(カーボボール940(グッドリッヂケミカル社製))1部、精製水8.9.1部を加えて攪拌、膨潤させた後、ジイソブロノールアミン0.4部を加えてゲル化させた。これに中鎖脂肪酸トリグリセライド(O.P.O.、日清製油社製)3部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を添加混合して、消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例2-7

(A) : ケトプロフェン1部をハッカ油1部に

5.0～8.0℃に加温して溶解した。これにステアリン酸5部、セタノール5部、流動パラフィン1.5部、白色ワセリン3部、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート2部、ソルビタンモノステアレート0.5部及びパラオキシ安息香酸プロピル0.5部を加え、これを水浴上で約5.0～8.0℃に加温し、混合した。

一方、(B) パラオキシ安息香酸メチル0.5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、トリエタノールアミン1.0%水溶液3部、ラウリル硫酸ナトリウム0.1部及び精製水6.3.7部を水浴上で5.0～8.0℃に加温し、溶解した。(B)を(A)溶液に加え、十分に搅拌したあと冷却して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例2 8

(A)：グリセリンモノステアレート2.0部、ポリオキシエチレングリセリルモノオレエート4部を混合し、5.0～7.0℃に保ちながらかきませ、これにケトプロフェン5部、ブチルハイドロキ

アニソール0.02部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部を加えよく混合した。

一方、(B)：精製水6.2.8.3部にパラオキシ安息香酸メチル0.1.5部を溶解し、グリセリン7部を加えた。(B)に(A)の油層を少しづつ加え、全体が均一になるまで十分に搅拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例2 9

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、イソプロピルミリステート1.0部に溶解し、更にエタノール5部、カルボキシビニルポリマー1.5部を精製水5.0部に溶解したもの及びポリオキシエチレン(5.5)モノステアレート1部を精製水1.0部に溶解したものを添加して均一になるまで十分搅拌した。その後、ナシ油脂脂肪酸ジエタノールアミド3部を精製水1.0部に溶解したもの、及び精製水8.部を加え、全体が均一になるまで十分に搅拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例3 0

(A)：ゼラチン5部、ソルビトール1部、カオリント1部、精製水4.4部を混合機内に入れ、約5.0～6.0℃にて溶解し、均一な分散液を得た。これにあらかじめ固製しておいたグリセリン2.5部、ポリアクリル酸ソーダ3部、カルボキシメチルセルロース3.5部の分散液を投入し、搅拌混合し均一な総合物を得た。

(B)：水浴上でクロタミトン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部及びケトプロフェン1部を加温混合搅拌し、均一な溶解液を得た。次に(A)に(B)を投入、搅拌し均一な総合物を得た。これを展延紙を用いて厚さ2mmに塗布、この後オブロビレンフィルムに覆い、所望の大きさに切断して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例3 1

精製水4.6.5部、ゼラチン8部、ケイ酸アルミニウム1部、ポリビニルアルコール3.5部を混

合機内に入れ、約5.0～6.0℃にて溶解し、均一な分散液を得た。これにあらかじめ固製しておいたグリセリン2.5部、カルボキシメチルセルロース3部の分散液を投入、搅拌混合し、均一な総合物を得た。次にこの混合物にケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部を投入、搅拌混合し、均一な総合物を得た。これを展延紙を用いて厚さ1mmに塗布、この後オブロビレンフィルムにて覆い、所望の大きさに切断して消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例3 2

(1)ケトプロフェン	1 部
(2)ゼラチン	6 部
(3)ポリビニルアルコール	1 部
(4)ポリアクリル酸ナトリウム	3 部
(5)カルボキシビニルポリマー	5 部
(6)2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	0.5 部
(7)グリセリン	4.4.5 部

切水 3.9 部

合計 1.00 部

上記各成分を実施例3.0及び3.1に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例3.3

(1)ケトプロフェン	2 部
(2)ポリアクリル酸	4 部
(3)硫酸アルミニウム	1 部
(4)グリセリン	2.4 部
(5)ゼラチン	4 部
(6)2,2'-ジヒドロキシ-4-	
メトキシベンゾフェノン	1 部
切水	6.40 部
合計	1.00 部

上記各成分を実施例3.0及び3.1に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例3.4

(1)ポリアクリル酸ナトリウム	1 部
(2)トリエタノールアミン	1 部
(3)ツイーン80	7.0 部
(4)プロピレンジコール	8 部
(5)ケトプロフェン	5 部
(6)2-ヒドロキシ-4-	
メトキシベンゾフェノン	2 部
切水	1.3 部
合計	1.00 部

上記各成分を実施例3.0及び3.1に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例3.5

(1)ケトプロフェン	0.5 部
(2)ヘッカ油	3 部
(3)2,2'-ジヒドロキシ-4-	
メトキシベンゾフェノン	0.5 部
(4)サリチル酸グリコール	3 部

(1)カオリン	5.2 部
(2)グリセリン	4.1 部
合計	1.00 部

上記各成分を実施例3.0及び3.1に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例3.6

(1)ケトプロフェン	1 部
(2)ベンジルアルコール	1 部
(3)ポリソルベート80	2 部
(4)2-ヒドロキシ-4-	
メトキシベンゾフェノン	0.5 部
硫酸化亜鉛	8 部
(5)ポリエチレンジコール400	3 部
(6)ゼラチン	3 部
(7)ポリアクリル酸ナトリウム	1 部
(8)シリビット液(7.0%)	1.5 部
(9)グリセリン	1.0 部
(10)カルボキシビニルポリマー	1 部

(1)カルボキシメチルセルロース

ナトリウム	2 部
④精製水	5.25 部

合計 1.00 部

上記各成分を実施例3.0及び3.1に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例3.7

ポリエチレンジコールモノステアレート2.3
5部、さらしミツロウ7部に中鎖脂肪酸トリグリセリド8.5~15部を加え、約6.0~7.0℃に加温し溶解後流した。これにケトプロフェン5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を加え、更に7.5~8.5℃まで加温し、搅拌しながら完全に溶解させた。溶解後、直ちに4.0℃前後に急冷し、同温度に保ちながら脱泡した後、ソフトゼラチンカプセル充填機を用いてカプセル充填して、消炎鎮痛坐剤を得た。

特開昭60-155111(30)

実施例3.8

ポリエチレンジリコール40.0を5部、さらしミツワウ8部、ソルビタンセスキオレート3.49部に中鎖脂肪酸トリグリセリド80部を加え、約60.0~70.0℃で加温し、溶解混合した。これにケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、ジブチルヒドロキシトルエン0.01部を加え、更に7.5~8.5℃まで加温し、搅拌しながら完全溶解させた。以下、実施例3.7に記載と同様な方法で消炎鎮痛坐剤を得た。

実施例3.9

カンフル4.5部、メントール4部、ケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部をエタノール3.2.5部に溶解し、これに水2.6部を加えたものをアゾール容器に充填し、次いでタルク4部を加えた原液を調製し、噴射剤としてジメチルエーテル1.3部と液化石油ガス1.2部との混合物を圧入したのち、ステム孔径0.4mmのバルブ孔径0.6mmのペーパータップ

径0.4mmのバルブを装着し、次いで孔径0.4mmのメカニカルブレーキアップ付のボタンを装着して消炎鎮痛エアゾール剤を得た。

実施例4.0

カンフル4.5部、ジフェンヒドラミン0.4部、メントール4.5部、ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部及びアートコフェロール1部をエタノール3.0.1部に溶解し、これに水2.4部を加えたものをアゾール容器に充填し、次いでジメチルエーテル2.5部と液化石油ガス9部との混合物を圧入した。以下、実施例3.9に記載と同様な方法で消炎鎮痛エアゾール剤を得た。

実施例4.1

ケトプロフェン	0.1 部
2-ヒドロキシ-4-	
メトキシベンゾフェノン	0.05 部
白色ワセリン	1.0 部

波動バラフィン 8.9.8.5部
全量 1.00 部
上記各成分を均一になるまで搅拌して、消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例4.2

ケトプロフェン	0.5 部
ホウ酸	1.6 部
ホウ砂	適量
2-ヒドロキシ-4-	
メトキシベンゾフェノン	0.1 部
水	残量
全量	1.00 部

上記各成分を均一になるまで搅拌し、pH7.4の消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例4.3

ケトプロフェンナトリウム	0.5 部
2-ヒドロキシ-4-	
メトキシベンゾフェノン	

アルギニン	0.1 部
1N塩酸	0.3 2部
水	適量

全量 1.00 部
上記各成分を均一になるまで搅拌して、pH7.4の消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例4.4

ステレン-イソブレン-ステレンテレブロック共重合体（カリフレックスTR1107、シェル化学社製）1.2部、ステレン-イソブレン-ステレンラジアルテレブロック共重合体（ソルブレンR18、フィリップス・ペトロリアム社製）8部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）1.2部、ロジン酸性マレイイン酸樹脂（マルキード2号-N、荒川化学製）3部、波動バラフィン（クリストール3.5.5、エッカスタンダード石油製）5.7.5部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150℃）を約120℃まで冷却した後、ケトプロフェン5部及び2-ヒドロキシ-4

メトキシベンゾフェノン 2.5 部を添加、混合して均一なものとした。これを展延繩を用いて不織布上に厚さ約 5.0 μ に展延した後、離型処理を施した側離紙で覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 4.5.

ステレン-イソブレン-ステレンテレブロッタ共重合体（カリフレックス T R 1 1 0 7、シェル化学社製）2.25 部、流動パラフィン（和光純薬製）4.3.5 部、水添ロジンエステル（エスチルガム H、荒川化学製）2.8 部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約 1.5 0 ℃）を約 1.2 0 ℗まで冷却した後、ケトプロフェン 5 部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 1 部を添加、混合して均一なものとした。これを展延繩を用いて糸起毛の布の支持体上に厚さ約 5.0 μ に展延した後、ポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

（参考）
化学社製）2.2 部、流動パラフィン（クリストール 3.5.5、エッソスタンダード社製）4.2 部、水添ロジンエステル（エスチルガム H、荒川化学製）2.7.5 部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約 1.5 0 ℃）を約 1.2 0 ℗で冷却した後、ケトプロフェン 5 部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 1.5 部及び 2-トコフェロール 2 部を添加、混合して均一なものとした。これを展延繩を用いて無型紙上に厚さ 5.0 μ に展延、冷却後、厚さ 6.0 μ のポリエチレンフィルム上に転写し、所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 4.6.

ステレン-イソブレン-ニースチレンラジアルテレブロッタ共重合体（ソルブレン 4.1.8、ブリッヂズ・ペトロライム社製）2.8.5 部、流動パラフィン（クリストール 3.5.5、エッソスタンダード石油社製）3.7.5 部、水添ロジンエステル（エスチルガム H、荒川化学製）2.3 部、ロジン変性マ

実施例 4.6

ステレン-イソブレン-ステレンテレブロッタ共重合体（カリフレックス T R 1 1 0 7、シェル化学社製）2.0 部、流動パラフィン（クリストール 3.5.5、エッソスタンダード社製）4.0 部、水添ロジンエステル（エスチルガム H、荒川化学製）1.2 部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキード 2 号-N、荒川化学製）1.8 部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約 1.5 0 ℃）を約 1.2 0 ℗で冷却した後、ケトプロフェン 5 部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 1 部及び 2-トコフェロール 4 部を添加、混合して均一なものとした。これを展延繩を用いてスフ上に厚さ約 9.0 μ に展延した後、離型処理を施したボリプロピレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 4.7.

ステレン-イソブレン-ステレンテレブロッタ共重合体（カリフレックス T R 1 1 0 7、シェル

レイン酸樹脂（マルキード 2 号-N、荒川化学製）6 部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約 1.5 0 ℃）を約 1.2 0 ℑで冷却した後、ケトプロフェン 4 部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 1 部を添加、混合して均一なものとした。これを展延繩を用いて不織布上に厚さ約 5.0 μ に展延した後、厚さ約 6.0 μ のポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 4.8.

ステレン-イソブレン-ニースチレンラジアルテレブロッタ共重合体（ソルブレン 4.1.8、ブリッヂズ・ペトロライム社製）2.5 部、水添ロジンエステル（クリストール 3.5.5、エッソスタンダード石油社製）3.1 部、流動パラフィン（クリストール 3.5.5、エッソスタンダード石油社製）4.1.5 部、水添ロジンエステル（ソルブレン 4.1.8、ブリッヂズ・ペトロライム社製）1.8.5 部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキード 2 号-N、荒川化学製）1.1 部を窒素ガス気流中で溶解し、

この溶解物(約150°C)を約1.20℃に冷却した後、ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸1部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて起毛布上に厚さ約9.0μに展延した後、ポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例5-0

ステレン-イソブレン-ステレンラジアルテレブロブロック共重合体(ソルブレン418、フィリップス・ペトロリアム社製)¹:6部、ステレン-ブタジエン-ステレンラジアルテレブロブロック共重合体(ソルブサンT²:1:4、日本エラズドマー社製)¹:5部、流動パラフィン(クリストール70、エッソスタンダード石油社製)¹:1.5部、ロジン変性マレイン酸樹脂(マルキード2号-N、荒川化学製)¹2.5部を座蒸ガス気流中で溶解し、この溶解物(約150°C)を約1.20℃に冷却した後、ケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン3部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて起毛布上に厚さ約1μに展延した

キシベンゾフェノン1.5部、2-メントール6.5部、di-カナル5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて起毛布の上に厚さ約1μに展延した後、表面をセロファンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例5-1

ステレン-イソブレン-ステレンラジアルテレブロブロック共重合体(ソルブレン418、フィリップス・ペトロリアム社製)¹:1.8部、流動パラフィン(和光純薬製)¹:5.5部、ロジン変性マレイン酸樹脂(マルキード2号-N、荒川化学製)¹2.0部、水添ロジンエステル(エヌタルガムH、荒川化学製)¹2部を座蒸ガス気流中で溶解し、この溶解物(約150°C)を約1.20℃に冷却した後、ケトプロフェン4部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン3部、トウガラシエキス4.5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて起毛布の上に厚さ約1μに展延した

後、表面をポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例5-2

ステレン-イソブレン-ステレンラジアルテレブロブロック共重合体(カリフレックスTR-1107、シェル化学社製)¹3.5部、流動パラフィン(クリストール-355、エッソスタンダード社製)¹3.5部、水添ロジンエステル(エヌタルガムH、荒川化学製)¹6.5部を座蒸ガス気流中で溶解し、この溶解物(約150°C)を約1.20℃まで冷却した後、ハッカ油3部、ケトプロフェン2部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部、オートコフエロール3部、2-メントール3部、di-カシフル1部、チモール0.5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて2.5μポリエチレンフィルム上に塗布した。その後離型処理した刷毛紙で覆い所望の大きさに切って消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例5-3

カルボキシビニルポリマー(カーボボール940(グッドリッヂケミカル社製))¹1部を水61.3部に膨潤させた。一方、クロタミトーン5部、2-オクチルドデカノール10部、プロピレングリコール5部、ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル(ニコールBC-20TX)¹3部を混合し、これに2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部及びケトプロフェン3部を加え7.0~8.0°Cに加熱して溶解した。これを室温まで冷却した後、前記の水に膨潤させたカルボキシビニルポリマーに添加し、ホモミキサーで均一に乳化した後、ジイソプロパノールアミン1部を水10部に溶解したものを添加し、全体が均一になるまで十分に搅拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例5-4

カルボキシビニルポリマー(カーボボール940(グッドリッヂケミカル社製))¹1部を水54.3

部に懸濁させた。一方、セバシン酸ジホソブロピル10部、2-ヘキシルデカノール10部、1,3-ブチレングリコール5部、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニコール、HCO-60)5部を混合し、これに2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部、及びケトプロフェン3部を加え、70~80℃に加温溶解した。これを室温まで冷却した後、前に水に懸濁させたカルボキシビニルポリマーに添加し、ホモミキサーで均一に乳化した後、ジイソアロノールアミン1部を水10部に溶解したものを添加し、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例5 5

ケトプロフェン3部をリナリル度性アルコール35部に溶解し、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部、ポリオキシエチレンオレイルエーテル5部、ヘンカ油0.5部を加え、更に精製水を加えて全量を100部とし、全体が

均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例5 6

(A)：ゼラチン5部、ソルビトール10部、ポリビニルアルコール3部、カオリジ5部、精製水44.4部を混合瓶内に入れ、約50~60℃にて溶解、均一なる分散液を得る。これにあらかじめ調整をおいたグリセリン2部、ポリアクリル酸ソーダ3部、メチルビニルエーテル無水マレイイン酸共重合体3部の分散液を投入し、攪拌混合し均一な総合物を得た。

(B)：水浴上にてヘッカ油1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部及びケトプロフェン0.1部を加温混合し均一な溶解液を得る。

次に(A)に(B)を投入、攪拌し均一な総合物を得た。これを振延機を用いて厚さ1mm(メリヤス布地)に垂布。この後ポリプロピレンフィルムにて覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛湿布

剤を得た。

特許出願人

昭和60年3月8日

特許庁長官 志賀 学 殿

特許出願人 久光製薬株式会社
代表者 中高博隆



1. 事件の表示

昭和58年 特許願第197383号

2. 発明の名称

安定なケトプロフェン含有外用剤

3. 索正する者

事件との関係 特許山個人

住所 佐賀県鳥栖市田代大字町408番地(④841)

名称 久光製薬株式会社
代表者 中高博隆

(連絡先 電 09428-3-2101 山川秀樹)



4. 索正命令の日付

(昭和60年2月22日発送)

5. 索正の対象

昭和60年1月18日付提出の手続補正者の索正の欄

6. 索正の内容

別紙の通り

手続補正書 (自発)

昭和60年 1月18日

特許庁長官 志賀 学殿

1. 事件の表示
昭和58年 特許第197383号

2. 発明の名称
安定ケトプロフェン含有外用製剤

3. 補正をする者
特許山類人
事件との関係
住所 佐賀県鳥栖市田代大宮町408番地 (☎841)
名称 ヒサミツセイイク株式会社
代表者 入光一郎
中川喜厚
(連絡先 09428-3-2101 山川秀樹)

4. 補正命令の日付 自発

5. 補正の対象 昭和書全文

6. 補正の内容 別紙の通り

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.